わが国におけるがんの疫学研究の特徴と最近の動向 —— 疫学者の体験と展望

富 永 祐 民

愛知県がんセンター研究所

Recent Trends of Epidemiological Studies on Cancer in Japan —— Personal Experience and View of an Epidemiologist

Suketami TOMINAGA

Aichi Cancer Center Research Institute, Nagoya

Abstract As the number of cancer deaths has increased, the number of cancer researchers including cancer epidemiologists has increased. Compared to the approaching methods of epidemiologic studies on cardiovascular diseases, those of cancer epidemiology are different. In cancer epidemiology a case-control study has been used most frequently, while in cardiovascular disease epidemiology a cross-sectional study with health examinations in a defined population has been used most frequently. In the latter study a cross-sectional study has been repeated periodically forming a cohort study in a model area. Only few large scale cohort studies on cancer had been conducted previously, but in recent years several large scale cohort studies on cancer have been conducted by several research groups. In recent years there is a trend that epidemiologists in cancer, cardiovascular diseases and other related areas collaborate in conducting a large scale cohort study. Chemoprevention studies on cancer have been initiated by cancer epidemiologists in recent years.

Key words: Cancer epidemiology (がん疫学), Cancer prevention (がん予防), Primary prevention (1次予防), Case-control study (患者・対照研究), Cohort study (コホート研究), Chemoprevention (化学予防)

はじめに

わが国では1950年頃からがん死亡数は増加の一途をたどり、1981年には脳卒中と入れ替わり死亡原因の1位となり、その後も増加傾向にある¹⁾。一般に、疾患の頻度、社会的必要性を反映して研究者数も増減する傾向にある。がんについてもこれがあてはまり、がんの増加と共にがん研究者が増加してきた。十数年前まではがんの疫学者は指で数えられる位少なかったが、その後徐々に増加し、最近では循環器疾患の疫学者に肩を並べるまでになった。がんの疫学的研究では研究者の数のみでなく、研究方法、研究の質も向上し、徐々にがんの疫学的研究のレベルが高くなりつつある。最近では面接・アンケート調査に基づく古典的な疫学的研究手法のみでなく、血清学的、分子生物学的研究手法を応用した研究が行われつつある。

本総説ではわが国で行われているがんの疫学的研究の詳細なレビューを避け、筆者自身の考えに基づいて、

がんの疫学的研究の特徴と「大きな流れ」を展望したい。したがって、文献引用も不完全であること、逆に適切な引用文献がないため引用し難い研究、情報についてもあえて紹介することをお断りしておく。

がんの疫学的研究の特徴 —— 循環器疾患の疫学的研究と対比して

筆者は医学部を卒業後、約10年間脳卒中および心臓病の疫学的研究に従事した。最近20年近くはがんの疫学的研究に従事している。循環器疾患の疫学的研究からがんの疫学的研究に移ってから、がんの疫学的研究の接近法は循環器疾患の疫学的研究の接近法とかなり異なっていることを体験した。

1) 対象疾患

がんの疫学的研究の対象疾患はがんの発生部位により約20種類以上にもおよんでいる。がんの種類により危険因子(抑制因子を含む)が異なっている場合が多いので、それぞれのがんについて危険因子を明らかに

Reprint requests to: Suketami Tominaga, Aichi Cancer Center Research Institute, 1-1, Kanokoden, Chikusa-ku, Nagoya 464, Japan

する必要がある。場合により、肺がんや白血病・リンパ腫のように、組織型によっても危険因子が異なっていることがあるので、対象疾患数はさらに増加する。以前は比較的頻度の高い胃がんに関する疫学的研究が多かったが、近年大腸がん、肺がん、肝臓がん、乳がん、前立腺がん、卵巣がんなどが増加しており、これらのがんの疫学的研究も増加している。

2) 疫学的研究方法

疫学的研究方法はがんと循環器疾患でかなり異なっている。循環器疾患の疫学的研究では比較的少人数(1,000人～10,000人程度)の地域、職域の集団を対象にして、検診や事後指導を行いながら研究データを得ている。つまり、受診者と研究者は“Give and take”の形をとっている。循環器疾患の疫学的研究では通常同一集団について定期的に検診を繰り返し、長期的にわたり、受診者の追跡、管理を行い、コホート研究のかたちをとっていることが多い。これに反して、がんの疫学的研究では病院を受診した特定の部位のがん患者を集めて患者群とし、これとマッチした病院受診者または健康な地域住民を対照群とした患者・対照研究を行うことが多い。がんの疫学的研究では10万人以上の多数の健康な地域住民を対象とした大規模なコホート研究もいくつか行われている(後述)。がんの疫学的研究では循環器疾患の疫学的研究と異なり、通常、研究対象者に対する直接のサービスは無く、一方的に研究に協力してもらっている場合が多い。循環器疾患の疫学的研究では保健行政関係者の支援、協力が得られやすい(むしろ、研究者が保健行政関係者の事業を支援していると見た方がよいかも知れない)が、がんの疫学的研究では病院の医師、保健行政関係者の理解と協力を求めなければならない。がん患者の場合は病名告知の問題もあり、医師と患者の関係を損なわないように、慎重に疫学的研究を行う必要がある。

3) 検診項目と検診結果

検診項目と検診結果についても循環器疾患とがんの間には大きな差がある。両者の間で検診項目が異なるのは当然のことであるが、循環器疾患での検診項目の大部分は疾患の診断に関するものでなく、危険因子の程度を検査により定量的に測定するものである。したがって、検査結果は危険因子として取り扱うことができるので、500例～3,000例程度でも相関分析(生態学的研究)、危険因子相互間の関係に関する研究などが可能である。これに反して、がん検診における検査項目はすべてがんのスクリーニングまたは診断のためのものであり、通常危険因子として取り扱うことはない。がん検診においては通常受診者1,000人に対して1人位の割合でがん患者が発見されるので、がん検診で発見されたがん患者を患者・対照研究の対象にしようとする、少なくとも5～10万人の受診者について検診しなければいけない。したがって、がんの疫学的研究ではがん検診受診者を対象とした危険因子の解明のた

めの疫学的研究を行うことは少なく、がん検診の精度の向上や延命効果の評価などに関する研究が行われている程度である。

4) 危険因子

循環器疾患の危険因子は高血圧、高コレステロール血症、肥満など、数値として表される因子が多いが、がんの危険因子は多岐にわたっている上に数値として示される客観的な因子が少ない。近年、がんの疫学的研究においても採血して血清中のベータカロチン濃度の測定、血清ペプシノーゲンI/II値の測定、酵素活性の測定、ウイルス感染に対する抗体価の測定、がん組織や末梢血中のリンパ球についての分子生物学的研究なども行われつつある。

5) 疾患登録

疾患登録についても循環器疾患とがんの間には差がみられる。がんについては国際的に地域がん登録が広く行われている。全世界の地域がん登録の結果はIARC (International Agency for Research on Cancer) と IACR (International Association of Cancer Registry) の協力により Lyon に集められ、編集の上、がん罹患のデータ集が定期的に刊行されている²⁾。わが国では大阪府立成人病センターの藤本、花井らが中心となって全国の地域がん登録資料のとりまとめを行っている³⁾。循環器疾患では脳卒中登録がいくつかのモデル地域を中心として行われているが、心疾患登録が行われているところは少ない。

6) 予防対策

予防対策については循環器疾患とがんで共通する部分もあるが、異なる部分も多い。循環器疾患では検診の結果、異常値があった場合はこれを日常生活の注意や薬物で是正し、喫煙、飲酒、食生活、運動などについて適切な指示を与える。高血圧、心電図異常、高コレステロール血症などについての異常検査結果の是正は2次予防的であり、飲食習慣などの日常生活の指導は1次予防的である。このように、循環器疾患では1次予防と2次予防が渾然一体となっているが、がんの予防では定期的ながん検診の受診による2次予防と危険因子の除去(喫煙、飲食習慣などについての指導、発がん関連ウイルスの感染防止など)による1次予防は組織、研究グループごとに個別に行われていることが多い。

がん対策と循環器疾患対策の歩み

わが国でいわゆる成人病が問題となりかけたのは1950年代の前半頃からであった。厚生省においては1956年に成人病予防連絡協議会を設置して成人病予防対策について検討し、1957年の答申を受けて翌年(1958年)には早々と第1次悪性新生物実態調査を行った。第2次調査は1960年に、第3次調査は1963年に行われたが、その後しばらく中断していた。この調査は1979年に16年ぶりに再開され、第4次悪性新生

物実態調査としてがんの実態と対策に関する調査が行われた。第4次調査は第3次までの調査と異なり、全国の市町村でのがん予防対策の実態、地域がん登録に基づくがんの罹患率および生存率に関する調査が主体となった⁴⁾。10年後の1989年には同様の方法で第5次悪性新生物実態調査が行われた⁵⁾。

がん対策に関しては1965年の厚生省政務次官決議「がん対策の5本の柱」(①がんに対する正しい知識の普及, ②健康診断の実施, ③医療施設の整備, ④専門技術者の養成, ⑤がん研究の促進)に基づき、長期間にわたりがん検診の普及による2次予防対策を中心とした施策が進められてきた。すなわち、厚生省では1966年度から胃がん検診に対する補助を、1967年度から子宮がん検診に対する補助を開始し、がん検診の普及につとめた。文部省においてもがん研究に対して総合研究、特定研究として補助金を出していたが、1966年度から「がん特別研究」としてがん研究に対する補助を強化した。これは厚生省のがん研究助成金制度と並んで今日に至るまで基礎研究から、臨床研究に至るまでの広範囲ながん研究を補助し、多大の成果を収め⁶⁾、1994年度からがん重点領域研究に移行した。これまでのがん研究の進歩にも拘らず、1981年にはがんが死亡原因の1位となり、がん対策の重要性が大きくなり、国民、行政関係者、政治家のがんに関する関心も強くなってきた。そのため、1984年には「対がん10カ年総合戦略事業」が開始され、がんの基礎研究に重点をおいてがんの本態を解明し、根本的ながんの解決を図るという戦略がとられた。この10カ年戦略によりがんの基礎研究は大いに進んだが⁷⁻⁹⁾、がんの根本的解決には至らず、がん死亡は増加の一途をたどった。そのため、1994年から新たに「がん克服新10カ年戦略」が開始された¹⁰⁾。がん克服新10カ年戦略では「がんの本態解明から、がんの克服に向けて」のスローガンを掲げてがんの診断、治療、予防につながる研究を重視し、新たにがんの予防、がん患者のQOLが重点研究課題として追加された。第1次の対がん10カ年総合戦略にも3～4名の疫学者が参加していたが、第2次のがん克服新10カ年戦略では班長2名を含めて8名の疫学者が参加している。まだこの総説で引用できる程の成果は上がっていないが、これらの疫学者の今後の活躍が期待される。

1980年頃まではがんの疫学者と循環器疾患の疫学者は別々に研究を行っていたが、1980年頃から両グループは同じ土俵で情報交換や研究を行う機運が生じてきた。筆者の見たところ、その契機は1981年に当時の厚生省健康増進栄養課の大沢進課長(現環境庁大気保全局長)の提唱により循環器疾患、がん、糖尿病などの成人病を予防するための食生活指針を作るために検討委員会(委員長:小町喜男)が設置され、循環器、がん、糖尿病の疫学者が協力して文献レビューを行い、成人病予防のための食生活指針のための基礎資料をま

とめたことである。後に(1985年)この検討委員会の報告をふまえて厚生省から「健康づくりのための食生活指針」が公表された¹¹⁾。この指針をさらに小児、母性、成人、高齢者など対象特性別に作成され、1990年に公表された¹²⁾。1989年につくば市において第48回日本公衆衛生学会(会長:小野喜男)が開催された際に「トータルヘルスへの新しい展開」を主題としたシンポジウムが組まれ、学会レベルでもがん、循環器疾患、健康増進グループが意見、情報を交換した¹³⁾。寺松尚元厚生省保健医療局長は行政的にもこのような考え方を取り入れて、循環器疾患とがん予防を含めた成人病予防対策を進めるべきだと考えた。厚生省ではこれを具体化するために1991年に厚生省公衆衛生審議会の成人病・難病部会に循環器疾患専門委員会(委員長:尾前照雄元国立循環器病センター総長)とがん対策専門委員会(委員長:杉村隆元国立がんセンター総長)を設置し、両委員会の調整をとりながら循環器疾患とがん予防対策をまとめた。その委員会の答申を受けて厚生省ではがんと循環器疾患の両方の成因解明および予防対策を立てる資料を得るために、大規模なコホート研究を行うことを計画した。そのために、1992年から厚生省がん研究助成金の指定研究として「多目的コホートによるがん・循環器疾患の疫学研究」(班長:渡辺昌)が開始された¹⁴⁾。

一方、学会、研究会活動についても1989年の第48回日本公衆衛生学会まではがんと循環器疾患の疫学者はそれぞれ独自に研究会を開催したり、日本衛生学会や日本公衆衛生学会の様な大きな学会では別の分科会で研究発表を行っていた。しかし、地域住民を対象にしてがんや循環器疾患の1次予防のための健康教育を行うためには、がん、循環器疾患の疫学者の意見や情報を調整する必要がある。このような必要性に国際疫学学会の日本誘致などの目的なども重なり、青木國雄愛知県がんセンター名誉総長や小町喜男大阪府公衆衛生研究所長らの関係者の努力により、1991年には日本疫学会が発足した。今後この学会を通じてがんや循環器疾患その他の疾患の疫学者が情報や意見を交換し、わが国の疫学・予防医学の発展、ひいては国民の福祉に貢献することが期待される。

わが国における大規模ながんのコホート研究

がんの疫学的研究の方法の項で述べたように、がんの危険因子解明の疫学的研究では特定のがんを対象とした患者・対照研究が比較的多く行われてきた。一方、わが国においてはがんの大規模なコホート研究もいくつか行われている。

1) 原爆被爆者を対象にしたLife Span Study

わが国で最も早期に開始されたがんのコホート研究は放射線影響研究所(Radiation Effects Research Foundation)により広島と長崎の原爆被爆者を対象として行われたLife Span Study(LSS)である¹⁵⁾。こ

の研究は 1958 年に開始されたがコホートは 1950 年にさかのぼって設定された。対象者数は約 11,000 人であり、現在も観察が継続されている。このコホート研究により原爆とがんの関係が明らかにされてきた。

2) 平山らによる「計画調査」

2 番目の大規模ながんのコホート研究は平山らにより行われてきた「計画調査」である¹⁶⁾。このコホート研究の契機は 1964 年にアメリカ合衆国政府により刊行された“Smoking and Health”と題した膨大な報告書であるとのことである¹⁷⁾。当時この膨大な報告書が日本政府にも送られてきたが、厚生省ではこの報告書を検討するための会議を招集し、専門家の意見を聴取した。その結果、日本でも喫煙の健康への影響、特に喫煙と肺がんの関係を確認するための調査を行うべきだという意見が出された。その意見に基づき厚生省は早速予算要求を行い、翌年の 1965 年に全国 6 府県、29 保健所管内の 40 歳以上の地域住民約 265,000 人を対象としたコホート調査が開始された。このコホートは 1982 年まで 17 年間にわたって観察が続けられ、現在も解析が行われている。このコホート研究を通じて喫煙をはじめ、飲酒、食習慣、職業などとがんその他の疾患との関係が明らかにされてきた。このコホート研究から受動喫煙と肺がんの関係も世界に先駆けて報告された¹⁸⁾。

1965 年に平山らにより「計画調査」が開始されて以来約 20 年間にわたってわが国では大規模なコホート調査は行われなかった。しかし、1985～1990 年頃からいくつかの大規模なコホート研究が開始されてきた。これらのコホート研究はいずれも比較的最近開始され、現在なお観察が継続中であり、詳細な結果は報告されていない。

3) 環境庁コホート研究

これらの大規模なコホート調査の内、最初に開始されたのは環境庁の「大気汚染に係わる重金属等による長期暴露影響調査」(環境庁コホート研究)である。このコホート研究の発端は大気汚染と肺がんの関係を明らかにすることであるが、そのためには大気汚染以外の種々の環境因子(喫煙、職業、食習慣など)についても調査しておく必要があり、事実上肺がんを中心としたがんのコホート研究となっている。このコホート研究は宮城県、愛知県、大阪府の 40 歳以上の地域住民約 12 万人を対象として 1983～1985 年に開始された。現在観察を継続中である。

4) 文部省コホート研究

環境庁コホート研究に少し遅れて開始されたのが文部省がん特別研究ならびにがんの重点領域研究の支援により行われている「コホート研究による発がん要因の評価に関する研究」(文部省コホート研究)(班長:青木國雄)である^{19,20)}。このコホート研究は全国の 34 市町村の住民と産業企業体従業員約 12.5 万人であり、その内約 5 万人については血清を採取・保存している。

ベースライン調査は 1988～1990 年に行われ、5 年後に中間調査が行われた。現在観察を継続中であり、ようやく結果が出始めたところである。

5) 厚生省コホート研究

最後に開始されたのは厚生省の「多目的コホートによるがん・循環器疾患の疫学的研究」(班長:渡辺昌)である¹⁴⁾。このコホートは 2 つに分かれている。コホート 1 は岩手県二戸保健所など全国 5 カ所の保健所管内の 40～59 歳の地域住民約 49,000 人を対象として 1989～1990 年に開始された^{21～23)}。コホート 2 は前述のような経緯から茨城県笠間保健所など全国 6 カ所の保健所管内の 40～69 歳の地域住民約 56,000 人を対象として開始された。厚生省コホートの対象者も合わせて 10 万人を越えている。このコホートも現在観察を継続中である。

6) その他の大規模なコホート研究

一般に大規模ながんのコホート研究はいずれも 10 万人以上の対象者について、10 年以上も観察を継続するもので、多額の研究費を要する。したがって、このような大規模なコホート研究は個人が行うことは困難であり、国家的な研究となっている。しかし、最近では個人または 1 研究機関の研究者が厚生省、都道府県などから研究補助を受けて、かなり大規模ながんのコホート研究を行っている。例えば、久道らは環境庁コホートとは別に、宮城県内で 5 万人規模のコホート研究を 2 件実施している。また、清水は岐阜県高山市で約 35,000 人の地域住民を対象にしたがんのコホート研究を行っている。その他、1 万人規模のがんのコホート研究がいくつか行われている。

一般に、コホート研究で成果がでるまでには少なくとも数年の観察が終了してからであり、比較的最近開始されたコホート研究の詳細な成果が学会や雑誌で報告されるのは 21 世紀に入ってからになるものと思われる。最近開始されたがんのコホート研究の特徴としてはアンケート調査に加えて一部の対象者の血液を採取し、生化学的な情報を得てがんの危険因子の解明、発がん機序の解明を試みようとしていることである。また、最近開始されたがんのコホート研究では既存の地域がん登録のデータベースとの記録照合を行ってがん罹患を把握したり、新たに調査対象地区で地域がん登録を開始してがん罹患を把握しようとしているところが多い。

生化学的疫学と分子生物学的疫学

1950 年代から 1970 年代頃までのがんの疫学的研究ではアンケート調査、面接調査などにに基づく患者・対照研究が主流であった。このような研究からは相対危険度(またはオッズ比)のように目に見えないリスクしか得られないため、生化学系の基礎疫学者や臨床医から疫学調査の結果を疑問視されたり、学問として高く評価されないきらいがあった。また、一部の循環器

疫学者からも採血をしたり客観的な検査を行わず、調査票に依存したがんの疫学的研究は遅れているとの批判があった。このような批判に答えるべく、最近行われているがんの疫学的研究では採血を行い、血清や抹消血のリンパ球のDNAを用いた生化学的疫学(Biochemical epidemiology)や分子生物学的疫学研究(Molecular epidemiology)が増加してきた。

1988年にはIARC(International Agency for Research on Cancer)がノルウェーのオスロにおいて“International Course on Molecular Biology on Cancer”を開催している²⁴⁾。

わが国においては中地^{25~28)}、清原²⁹⁾、木原³⁰⁾らの疫学者が肺がん患者と健康人の末梢血中のリンパ球を用いてP4501A1(CYP1A1)の遺伝子多型、Glutathione S-transferase遺伝子の異常、芳香族炭化水素水酸化酵素誘導性などと肺がん発生リスクの関係を調べ、発がん物質の暴露に対する個体の感受性を明らかにしようとしている。

森本らは喫煙、飲酒習慣などのライフスタイルと末梢血の染色体異常、ナチュラルキラー(NK)活性などの関係、ALDH2欠損を考慮して飲酒習慣と染色体異常の関係などを調べ、興味深い結果を得ている^{31,32)}。

伊藤らは地域住民を対象として血清カロテノイド値を調べ、がん死亡率との関係を調べつつある^{33,34)}。

HTLV-I、B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、E-Bウイルス、ヒトパピローマウイルス(HPV)などのウイルス感染とがんの関係についても全国各地で多数の疫学者が疫学的研究を行っているが、ここでは個々の研究報告のレビューは本総説の趣旨から外れるので割愛し、ウイルスとがんに関する疫学的研究の総説のみを紹介する³⁵⁾。

がんの化学予防

最近、がんの化学予防が国際的に注目されている。わが国でも動物を対象にした実験的な化学予防から、ヒトを対象にした化学予防研究が進行しつつある³⁶⁾。疫学者も化学予防試験を開始しつつあるが、いずれのグループもまだ研究成果を報告する段階には至っていない。化学予防物質としてはベータカロチン、食物繊維の他、わが国の特殊性を活かして緑茶から抽出、精製されたpolyphenolsなどが使われている。今後数年もすれば疫学者によって行われたがんの化学予防試験の成績も報告されると思われる。

一般に、健康者を対象として、がんをエンドポイントとした化学予防試験では1万人ないし数万人程度の極めて多数の対象者について、数年間以上にわたり研究を継続しなければならないので、多額の研究費と長期間の研究期間を要する。そのため、わが国ではがんの既往(頭頸部がん、早期大腸がんなど)、慢性萎縮性胃炎、大腸ポリープ、肝硬変症などのがんの高危険群を対象とした比較的小規模の化学予防試験が疫学者と

臨床医の協力の下に行われているものが多い。

その他のがんの疫学的研究

その他のがんの疫学的研究で目新しい疫学的研究としては田島が提唱している「民族疫学」がある。民族は遺伝子の他、文化、宗教、ライフスタイルを共有した集団であり、HTLV-Iキャリアーのグローバルな地理分布の解明など、がんの疫学的研究の新しい分野を切り開きつつある³⁷⁾。

また、がんの移民研究は環境要因と遺伝的要因の相互作用の解明に役立つため、1950年代から多くの研究者により行われている。しかし、これまでの移民研究では移民集団と移民受け入れ国、移民の母国のがんの死亡率や罹患率が比較されているのみである。いずれの報告においても移民者のがんの罹患率が移民受け入れ国のがんの罹患率に近づいている場合は食生活などの環境要因の変化を反映したものであろうと考察しているが、環境要因そのものについては系統的に調査されていない。そこで清水らは日本からロサンゼルスに移住した日系人と、ロサンゼルス在住の白人と日本在住の日本人の3集団のがんの罹患率を比較すると共に、これら3集団の食品・栄養素摂取量、血清中のベータカロチン濃度、性ホルモン活性などを調べ、環境要因とがん罹患の関係を調べている³⁸⁾。

おわりに

本総説では筆者が行っているがんの疫学的研究の紹介、わが国で他の疫学者が行っているがんの疫学的研究を系統的にレビューせず、あえて筆者の独断と偏見に基づき、わが国における循環器疾患の疫学的研究と対比させつつ、がんの疫学的研究の最近の動向を巨視的に展望すると共に、がんの疫学的研究に関する最近のトピックスを2,3紹介した。最近循環器疾患の疫学者とがんの疫学者が協力して疫学的研究や予防活動を行う機会が増加している。これはそれぞれの疾患の成因究明に役立つばかりでなく、それぞれの疾患の疫学的研究から得られた成果のまとめ、ひいては予防対策へのフィードバックに有用である。近年、ライフスタイルの改善による循環器疾患、がんなどの成人病の1次予防、さらに積極的な健康増進が重視されており、関連領域の研究者や保健行政関係者らのさらなる協力が望まれる。

文 献

- 1) 厚生省大臣官房統計情報部編. 平成4年人口動態統計, 上巻. 東京: 厚生統計協会, 1994.
- 2) Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell J. Cancer incidence in five continents Vol.VI, IARC Scientific publications No.120. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1992.

- 3) 「地域がん登録研究班」(花井 彩, 藤本伊三郎). 日本のがん罹患率とその推移, がん・統計白書 — 罹患/死亡/予後 — 1993(富永祐民, 青木國雄, 花井 彩, 栗原登編). 東京: 篠原出版, 1993: 107-44.
- 4) 厚生省公衆衛生局編. 昭和54年, 第4次悪性新生物実態調査報告. 東京: 日本対ガン協会, 1979.
- 5) 厚生省保健医療局疾病対策課編. 数字でみるがん'90 — 第5次悪性新生物実態調査報告 —. 東京: 総合医学社, 1990.
- 6) 文部省科学研究費補助金による「がん」特別研究総括班. 「がん」特別研究長期成果(28年)のとりまとめ(1966-1993). 文部省科学研究費補助金による「がん」特別研究総括班, 1994.
- 7) 末舛恵一. がん研究と診療の飛躍, 対がん10カ年総合戦略プロジェクト研究第1期総括集. 厚生省, 1987.
- 8) 寺田雅昭. がん研究と診療の飛躍, 対がん10カ年総合戦略プロジェクト研究第2期総括集. 厚生省, 1991.
- 9) 寺田雅昭. がん研究と診療の飛躍, 対がん10カ年総合戦略プロジェクト研究第3期総括集. 厚生省, 1993.
- 10) 富永祐民. 対がん10カ年総合戦略の評価について. 日本公衛誌 1995; **42**: 439-41.
- 11) 厚生省保健医療局健康増進栄養課編. 健康づくりのための食生活指針. 東京: 第一出版, 1985.
- 12) 厚生省保健医療局健康増進栄養課監修. (対象特性別) 健康づくりのための食生活指針. 東京: 第一出版, 1990.
- 13) 藤本伊三郎, 磯村孝二, 大野良之, 富永祐民. シンポジウムA トータルヘルスへの新しい展開, 第48回日本公衆衛生学会総会抄録集I. 日本公衛誌 1989; **36** (特付): 35-51.
- 14) 渡辺 昌. 多目的コホートによるがん・循環器疾患の疫学的研究, 厚生省がん研究助成金による研究報告集 平成4年度. 国立がんセンター, 1994: 535-9.
- 15) Shigematu I, Akiba S. Sampling of atomic bombs survivors and method of cancer detection in Hiroshima and Nagasaki. In: Gann Monograph on Cancer Research 32. Tokyo: Japan Scientific Societies Press, 1986: 1-8.
- 16) Hirayama T. Life-style and mortality, A large-scale census-based cohort study in Japan. In: Wahrendorf J. editor. Epidemiology and Biostatistics, vol.6. Basel: Karger, 1990: 1-133.
- 17) U.S. Public Health Service. Smoking and health, Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. DEHW Public Health Service Publ., No. 1103, 1964.
- 18) Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. Br Med J 1981; **282**: 183-5.
- 19) 青木國雄, 佐々木隆一郎. 大規模集団のコホート研究による発がん要因の評価に関する研究. 癌の臨床 1990; **36**: 243-7.
- 20) 青木國雄. がんコホート研究の概要(1986~1991年度). 文部省がん特別研究総括班内研究「コホート研究による発がん要因の評価に関する研究班」(班長: 青木國雄), 1992.
- 21) 津金昌一郎, 浜田ジェルソン, 渡辺 昌, 兜 真徳, 山口百子, 高島 豊, 刈田香苗, 等々力英美, 赤羽正之, 津田充有, Fred Gey, 一の渡義巳, 宮島嘉道, 井元浩平, 江 暎雄, 松島松翠, 伊波恒雄. がん死亡率の地域差に対する生態学的アプローチ. 癌の臨床 1990; **36**: 425-9.
- 22) Tsugane S, Gey F, Ichinowatari Y, Miyajima Y, Ishibashi T, Matsushima S, Hirota Y, Imai T, Yamaguchi M, Karita K, Kabuto M, Takashima Y, Todoriki H, Tsuda M, Akabane M, Furuichi Y, Hamada G, Watanabe S. Cross-sectional epidemiologic study for assessing cancer risks at the population level, 1. Study design and participation rate. J Epidemiol 1992; **2**: 75-81.
- 23) Watanabe S. Large-scale populationbased prospective studies in Japan. Eur J Cancer 1993; **29A**: 2305-14.
- 24) 津金昌一郎. 分子生物学的指標を用いたがんの疫学研究 — Molecular epidemiology —. 癌の臨床 1989; **35**: 229-33.
- 25) Nakachi K, Imai K, Hayashi S, Watanabe J, Kawajiri K. Genetic susceptibility to squamous cell carcinoma of the lung in relation to cigarette smoking dose. Cancer Res 1991; **51**: 5177-80.
- 26) Nakachi K, Imai K, Hayashi S, Kawajiri K. Polymorphisms of the CYP1A1 and glutathione S-transferase genes associated with susceptibility to lung cancer in relation to cigarette dose in a Japanese population. Cancer Res 1993; **53**: 2994-9.
- 27) Kawajiri K, Nakachi K, Imai K, Watanabe J, Hayashi S. The CYP1A1 gene and cancer susceptibility. Critical Rev Oncol Hematol 1993; **14**: 77-87.
- 28) Kawajiri K, Nakachi K, Imai K, Watanabe J, Hayashi S. Germ line polymorphisms of p53 and CYP1A1 genes involved in human lung cancer. Carcinogenesis 1993; **14**: 1085-9.

- 29) 清原千香子, 廣畑富雄. 肺癌発生の感受性決定における芳香族炭化水素水酸化酵素誘導性の役割. 日衛誌 1994; **48**: 1027-36.
- 30) Kihara M, Kihara M, Noda K, Okamoto N. Increased risk of lung cancer in Japanese smokers with class mu glutathione S-transferase gene deficiency. Cancer Letters 1993; **71**: 151-5.
- 31) Takeshita T, Morimoto K, Mao XQ, Hashimoto T, Furuyama J. Characterization of three genotypes of low Km aldehyde dehydrogenase in a Japanese population. Hum Genet 1994; **94**: 217-23.
- 32) 日下幸則, 森本兼曩. ライフスタイルはどのようににナチュラルキラー細胞活性を変化させるか? 日衛誌 1992; **46**: 1035-42.
- 33) 伊藤宜則, 佐々木隆一郎, 鈴木貞夫, 安井 直, 菱田 仁, 大谷元彦, 青木國雄. 南北海道地域住民の血清カロテノイド値とその特性. ビタミン 1994; **68**: 351-63.
- 34) 伊藤宜則, 篠原力雄, 佐々木隆一郎, 柳生聖子, 水谷直美, 岡本和士, 鈴木貞夫, 青木國雄. 南北海道地域住民における血清カロテノイド, レチノールおよび α -トコフェロール値と血清過酸化脂質値との関連性. ビタミン 1994; **68**: 569-78.
- 35) 田島和雄. ウイルスとがん予防. CRC 1992; **1**: 174-84.
- 36) 藤木博太, 小森敦正. 化合物による癌予防の現状と展望. 栄養—評価と治療 1995; **12**: 131-6.
- 37) 田島和雄. がんの民族疫学 — 新しいがん研究戦略への指向 —, 癌の臨床 別集 23. 東京: 篠原出版, 1994.
- 38) 清水弘之. 日系米人の癌パターンと食生活. 栄養—評価と治療 1995; **12**: 127-30.
- (受付 1995年5月29日 受理 1995年10月13日)